

Artigo de Investigação Médica
Mestrado Integrado em Medicina

HIPERNATRÉMIA NOS DOENTES COM TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Daniela Filipa Miranda Barroso

Orientador

Aníbal Defensor Moura Sousa Marinho

Co-Orientadora

Sónia Catarina Traqueia André

Porto, Junho 2016

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

HIPERNATRÉMIA NOS DOENTES COM TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

- Artigo de investigação médica-

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Medicina, submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto.

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Autora: Daniela Filipa Miranda Barroso

Categoria: 6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Nº de Estudante: 201007210

Contacto eletrónico: mim10020@icbas.up.pt

Orientador: Dr. Aníbal Defensor Moura Sousa Marinho

Grau académico: Licenciatura em Medicina

Título profissional: Diretor do Serviço e Responsável pelo SCII – Assistente Graduado Sênior de Medicina Intensiva, Subespecialidade de Medicina Intensiva, Competência em Emergência Médica, Professor assistente da Unidade Curricular Nutrição Artificial do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Co-orientadora: Drª Sónia Catarina Traqueia André

Grau académico: Licenciatura em Medicina

Título profissional: Assistente Hospitalar de Pneumologia, Subespecialidade de Medicina Intensiva, Assistente da Unidade Curricular de Medicina I – Módulo de Pneumologia.

Índice

Lista de Abreviaturas	IV
Resumo	V
Abstract	VII
1. Introdução	1
2. Materiais e métodos	3
2.1 CENÁRIO DO ESTUDO	3
2.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	3
2.3 COLHEITA DE DADOS	3
2.4 DEFINIÇÕES	4
2.5 ANÁLISE	5
3. Resultados	6
3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO, FOLLOW-UP E MORTALIDADE. 6	
3.2 HIPERNATRÊMIA DURANTE INTERNAMENTO NO SCI-1	8
3.3 RELAÇÃO DA HIPERNATRÊMIA COM O PROGNÓSTICO	14
4. Discussão	18
5. Conclusão.....	22
6. Bibliografia	23
7. Agradecimentos	26

Lista de Abreviaturas

ADH: Hormona antidiurética
ECG: Escala de Coma de Glasgow;
DP: Desvio padrão
DVE: Drenagem ventricular externa
EEC: Espaço extracelular
EIC: espaço intracelular
HIV: Hemorragia intraventricular;
HtED: Hematoma epidural;
HtIP: Hematoma intraparenquimatoso;
HtSD: Hematoma subdural;
HSA: Hemorragia subaracnoídea;
LAD: Lesão axonal difusa;
 $[Na^+]_s$: Concentração de sódio sérico
PIC: Pressão intracraniana
SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II
SCI-1: Serviço de Cuidados Intensivos-1
TCE: Traumatismo cranioencefálico
VAV: Via arginina-vasopressina

Resumo

Introdução: O desenvolvimento de hipernatrémia é comum após um traumatismo cranioencefálico (TCE) e ocorre por uma variedade de mecanismos. Este desequilíbrio iónico está associado a um aumento de mortalidade na generalidade da população hospitalar no entanto, na população de doentes que sofreram um TCE o aumento da concentração sérica de sódio é útil no tratamento do edema cerebral, uma das complicações mais comuns deste tipo de traumatismo. Assim sendo, torna-se importante rever os limites de segurança da concentração sérica de sódio e perceber qual a repercussão desses distúrbios ao nível do prognóstico dos doentes com TCE.

Objetivos: Estudar a variação da concentração sérica de sódio ($[Na^+]_s$) ao longo do internamento dos doentes, as suas repercussões e os seus efeitos a nível do outcome e analisar a eventual relação da hipernatrémia com a mortalidade, o agravamento da função renal, os dias de internamento e os dias de ventilação.

Metodologia: Foram revisados, retrospectivamente, dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos dos primeiros dias de internamento até a um máximo de 9 dias, de doentes com diagnóstico de TCE moderado e grave, com idade igual ou superior a 18 anos admitidos no Serviço de Cuidados Intensivos 1 (SCI-1) do Hospital de Santo António, no Porto, entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2015. A hipernatrémia foi definida como um valor da $[Na^+]_s > 150$ mmol/L demonstrado por um paciente, em qualquer momento durante os dias em estudo. Os dados obtidos foram descritos estatisticamente e foram realizadas comparações entre os grupos de doentes com normonatrémia e os grupos de doentes com hipernatrémia (ligeira, moderada e grave) recorrendo ao teste-T de amostras em pares e à comparação de proporções para o estudo das características clínicas e demográficas e ao coeficiente de correlação de Pearson para o estudo da taxa de filtração glomerular (TFG) e dias de internamento hospitalar.

Resultados: Foram incluídos no estudo 45 doentes com TCE (idade média de $63,2 \pm 14,5$ anos), 68,8% dos quais do género masculino e com um valor médio da $[Na^+]_s$ à admissão de $141,1 \pm 5,4$ mmol/L. Quinze doentes (33,3%) foram admitidos com diagnóstico de politrauma e 66,7% (n=30) com um diagnóstico de TCE isoladamente. Um total de 15 doentes demonstrou hipernatrémia, sendo ligeira em 15,5% dos casos (n=7); moderada em 4,4% (n=2) e grave em 13,3% (n=6). A taxa de mortalidade intrahospitalar global foi de 24,4%. O número médio de dias de internamento hospitalar do grupo de doentes hipernatrémicos é quase o dobro relativamente ao grupo de doentes normonatrémio ($46,5 \pm 47$ dias vs $21,9 \pm 21,9$, $p=0.045$). O tempo de drenagem ventricular externa é maior no grupo de doentes hipernatrémicos ($5,5 \pm 1,5$ dias vs $4 \pm 1,3$, $p<0,01$) assim como é maior

o número de doentes deste grupo a monitorizarem a pressão intracraniana ($73,3\% \pm 22,4$ vs $26,7\% \pm 25$, $p=0,01$). A taxa de mortalidade dos doentes com hipernatrémia apesar de superior à demonstrada pelo grupo de doentes normonatrélicos não demonstrou significância estatística ($p=0,176$). Apenas a diferença entre taxa de mortalidade dos doentes com hipernatrémia grave e o grupo de doentes com normonatrémia se aproximou de um grau de significância estatística ($p=0,08$). Demonstrou-se uma correlação negativa entre os valores de sódio sérico e a TFG (coeficiente de Pearson $-0,14$ e $p=0,009$) e uma correlação positiva entre os níveis de sódio sérico e a duração do internamento hospitalar dos doentes sobreviventes (coeficiente de Pearson $0,34$ e $p=0,02$).

Conclusões: A hipernatrémia é comum nos doentes que usaram soros hiperosmolares e a duração do internamento hospitalar é tanto maior quanto maior for o valor da natremia demonstrada pelo doente. Há uma deterioração da função renal para valores crescentes de sódio sérico e o aumento do risco de mortalidade apenas se parece associar a valores de sódio sérico superiores a 160 mmol/L, sem ter ficado estatisticamente demonstrado neste estudo essa associação.

Palavras-Chave Hipernatrémia - Traumatismo cranioencefálico – Prognóstico - Serviço de cuidados intensivos - Dias de internamento hospitalar.

Abstract

Background: The development of hypernatremia is common after a traumatic brain injury (TBI) and occurs through a variety of mechanisms. This ion imbalance is associated with an increased mortality in the hospital population, however, the increase of serum sodium concentration is useful on the population of patients that has suffered cerebral edema, of considered one of the most complicated and common complication occurring in this patientes. Therefore, it is important to review the safety limits of serum sodium concentration and understand what is the impact of these disorders in terms of prognosis of patients with TBI.

Objective: To study the variation of serum sodium concentration ($[Na^+]_s$) during during patients hospitalisation, the consequences and effects on the outcome and analyze the possible relationship of hypernatremia and mortality, worsening of the renal function , hospitalisation days and ventilation days.

Methods: Clinical, laboratory and imaging data was reviewed from the first day of hospitalisation up to a maximum of nine days, patients diagnosed with moderate and severe TBI, all aged over 18 years which were admitted in the Intensive Care Service- 1 (SCI -1) in Santo António's Hospital in Porto, between January 2013 and December 2015. The hypernatremia was set to a value of $[Na^+]_s > 150$ mmol/L anytime during this study. The data was statistically analysed and comparisons were carried out between groups of patients with normonatremia and groups of patients with hypernatremia (mild, moderate and severe) using the T-test samples in pairs and to compare proportions for the study of the clinical and demographic characteristics and Pearson 's correlation coefficient for the study of glomerular filtration rate (GFR) and days of hospitalisation.

Results: The study included 45 patients with TBI (mean age 63.2 ± 14.5 years), 68.8% males and with a mean value of $[Na^+]_s$ at the admission of $141, 1 \pm 5.4$ mmol/L. Fifteen patients (33.3%) were admitted with a diagnosis of multiple trauma and 66.7% ($n = 30$) with a diagnosis of TBI alone. A total of 15 patients showed hypernatremia, being mild in 15.5% of cases ($n = 7$); moderate at 4.4% ($n = 2$) and severe in 13.3% ($n = 6$). The overall hospital mortality rate was 24.4%. The average number of hospitalization days of hypernatremic group is almost twice relative to the normonatremic group (46.5 ± 47 days vs 21.9 ± 21.9 , $p = 0.045$). The duration of external ventricular drainage is superior in the group of hypernatremic patients (5.5 ± 1.5 days versus 1.3 ± 4 , $p < 0.01$) as well as a greater number of patients of this group to monitor intracranial pressure (73.3% vs $26.7 \pm 22.4\% \pm 25$, $p = 0.01$). The mortality rate of patients with hypernatremia although higher than shown by the group of normonatremic patients showed no statistical significance ($p =$

0.176). Only the difference between mortality rate of patients with severe hypernatremia and the group of patients with normonatremia approached a level of statistical significance ($p = 0.08$). It was demonstrated a negative correlation between serum sodium levels and GFR (Pearson's coefficient -0.14 and $p = 0.009$) and a positive correlation between serum sodium levels and duration of hospital stay of patients surviving (Pearson's coefficient $p = 0.34$ and 0.02).

Conclusions: Hypernatremia is common among patients receiving hyperosmolar fluids and the duration of hospitalization is greater with greater degrees of natremia. There is a deterioration of renal function for increasing values of serum sodium and increased risk of mortality seems to be associated only if the serum sodium levels exceeding 160 mmol/L , without having been statistically demonstrated in this study.

Keywords: Hyponatremia - Traumatic brain injury – Prognosis – Intensive care service - days of hospitalization.

1. Introdução

O traumatismo cranioencefálico (TCE) constitui um problema de saúde pública com elevado impacto económico a nível mundial ^{(1),(2),(3)}. Afeta a faixa etária mais ativa da população em geral e trata-se de uma importante causa de morbimortalidade ^{(1), (4), (5), (6)}.

Apesar dos avanços nos cuidados dos doentes neurocríticos tem-se verificado, nos trabalhos publicados, um elevado número de doentes internados com TCE moderado a grave, aos quais se associa uma elevada mortalidade ⁽¹⁾. Estima-se que constitua, em 2020, uma das principais causas de morte ⁽¹⁾.

Segundo estudos de carácter epidemiológico em Portugal a incidência do TCE é elevada com atingimento preferencial nos indivíduos com mais de 65 anos ^{(7), (8)}. Nesta população, por se tratarem de doentes com estado de saúde mais debilitado, os internamentos são mais prolongados, os doentes estão mais predispostos a complicações major e a sequelas neurológicas importantes ^{(9),(10)}.

Os desequilíbrios eletrolíticos são frequentes nos doentes com TCE e destes os distúrbios do sódio são os mais incidentes ^{(11),(12),(13),(14)}. Na verdade, os doentes com TCE grave têm características que os tornam mais suscetíveis a desenvolver hipernatrémia, entre estas a disfunção dos mecanismos centrais reguladores da água, a presença de *diabetes insípida* e o aumento das perdas insensíveis por febre de origem central ^{(12), (13), (14)}. Por fim, em doentes com edema cerebral e aumento da pressão intracraniana, o fator mais importante é o uso frequente de diuréticos osmóticos e soro salino hipertónico ^{(15),(16), (17)}.

O desequilíbrio do sódio é, atualmente, alvo de muitos estudos a nível internacional, já que ao estado de hiperosmolaridade subjacente se associam inúmeros efeitos indesejados, com consequências graves a nível dos vários sistemas de órgão, que estão ainda por compreender ⁽¹⁸⁾. Doentes hospitalizados com hipernatrémia têm uma taxa de mortalidade significativamente superior (40%-60%) comparada com aquelas dos doentes sem este distúrbio ^{(9), (19), (20)}. É também superior a mortalidade dos doentes com hipernatrémia adquirida durante o internamento hospitalar do que a mortalidade de doentes com hipernatrémia prévia à admissão ^{(21), (16)}. Ainda assim, apenas valores de concentração séricas de sódio ($[Na^+]_s$) superiores a 160 mmol/L estavam associados a este aumento da mortalidade ^{(16), (22), (23)}. Apesar disso, ainda não está completamente provado que este desequilíbrio da natrémia é um fator de risco independente para a mortalidade ou é simplesmente um marcador de gravidade do quadro clínico, apesar de haverem estudos que apresentem esses resultados ^{(16), (22)}.

Segundo a literatura revista, desconhece-se ainda a melhor abordagem para correção da hipernatrémia em doentes com TCE, sendo este desequilíbrio, na maioria das vezes, de causa iatrogénica^{(18),(24)}. É importante, por isso, rever as abordagens, limites de segurança da concentração sérica de sódio e perceber qual a repercussão desses distúrbios ao nível do prognóstico destes doentes.

Esta investigação tem como objetivo estudar a variação da $[Na^+]_s$ ao longo do internamento dos doentes, as suas repercussões e os seus efeitos a nível do outcome. Analisar-se-á a eventual relação da hipernatrémia com a mortalidade, o agravamento da função renal, os dias de internamento e os dias de ventilação.

2. Materiais e métodos

2.1 Cenário do estudo

O Serviço de Cuidados Intensivos 1 (SCI-1) do Hospital de Santo António no Porto é uma das 3 unidades do serviço de cuidados intensivos deste hospital. Possui uma capacidade instalada de 12 camas e proporciona um serviço de cuidados intensivos polivalente mas que se diferencia no atendimento de doentes neurocríticos mantendo ainda a responsabilidade da emergência interna permanente às situações de urgência/emergência em todo o Serviço de Neurocirurgia. Atende também o internamento de doentes com cirurgia programada com necessidade de internamento em Cuidados Intensivos ou Intermédios e os pós-operatórios de doentes submetidos a transplante hepático, reno-hepático e reno-pancreático. A diferenciação deste serviço no tratamento de doentes neurocríticos justifica a sua escolha para o desenvolvimento do presente estudo.

2.2 População em estudo

Após aprovação do presente estudo por parte da Comissão de Ética do Hospital de Santo António, no Porto, foram revisados, retrospectivamente, dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos dos primeiros dias de internamento até a um máximo de 9 dias, de doentes com diagnóstico de TCE moderado e grave, com idade igual ou superior a 18 anos admitidos no Serviço de Cuidados Intensivos 1 (SCI-1), entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2015, perfazendo um total de 36 meses. Para melhor estudar o desenvolvimento e consequências da hipernatrémia ao longo do internamento foram excluídos doentes cuja duração do internamento foi inferior a 4 dias e todos os restantes doentes neurocríticos sem diagnóstico de TCE.

2.3 Colheita de dados

Foram colhidos a todos os doentes dados demográficos, clínicos e fatores de prognóstico incluindo, idade, peso, diagnóstico, motivo e tipo de admissão no SCI-1, história clínica, a escala de Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) à admissão, valores diários da Escala de Coma de Glasgow (ECG), a classificação imagiológica de Marshall e os dias de internamento no hospital, no SCI-1 bem como o número de dias de sedação, dias ventilação, dias drenagem ventricular externa (DVE), e dias de monitorização da pressão intracraniana (PIC).

Dados adicionais documentados diariamente até aos 9 primeiros dias de internamento no SCI-1 incluíram balanços diários, sinais vitais, dados bioquímicos (proteína C reativa, creatinina, ureia, bilirrubina, albumina, iões plasmáticos), dados gasimétricos, dados do hemograma,

administração de soros híperosmolares e normosmolares e de DDAVP (desmopressina). Alguns dados colhidos não se demonstraram relevantes para o estudo e por isso não são aqui analisados.

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pelo calculo segundo a fórmula de Cockcroft–Gault ($TFG = (140 - idade) * peso \text{ corporal} / (creatinina \text{ sérica} * 72) (* 0,85 \text{ se género feminino})$).

Para os doentes que não tinham o valor do score SAPSII à admissão o mesmo foi calculado a partir dos dados recolhidos a partir do formulário disponível no seguinte endereço eletrónico <http://clincalc.com/icumortality/sapsii.aspx>.

De forma a determinar a classificação prognóstica segundo a Escala de Marshall (ver anexo 1), que se baseia em critérios imagiológicos, foram analisados todos os relatórios das tomografias computadorizadas (TC) cranianas iniciais

Os dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos coletados ficaram consequentemente guardados num banco de dados (Microsoft Excel; Microsoft Corp, NY, EUA).

2.4 Definições

Hipernatrémia foi definida como um valor de sódio sérico superior a 150 mmol/L demonstrado por um paciente, em qualquer momento durante o seu internamento no SCI-1, se este teve uma duração inferior a 9 dias, ou durante os 9 dias subsequentes à data de admissão neste serviço. (16) Segundo a recomendação da Brain Trauma Foundation os pacientes com hipernatrémia foram classificados em 3 grupos: a) hipernatrémia ligeira, cujo valor de sódio sérico variou entre 151 e 155 mEq/L; b) hipernatrémia moderada, cuja variação de sódio sérico foi entre 156 e 160 mEq/L; e c) hipernatrémia grave, cujo valor máximo de sódio sérico superou os 160mEq/L.

O uso de *terapêutica osmótica* foi definida como a administração de manitol ou de soro salino hipertónico (NaCl a 20%) usado no tratamento do edema cerebral ou do aumento da pressão intracraniana (PIC), em uma ou mais ocasiões durante o internamento do paciente no SCI-1.

O grupo de doentes normonatrémicos refere-se ao grupo de doentes em estudo que manteve uma $[Na^+]_s < 150$ mmol/L durante o seu internamento no SCI-1 se este teve uma duração inferior a 9 dias ou durante os primeiros 9 dias de internamento neste serviço. Por sua vez o *grupo de doentes hipernatrémicos* correspondeu ao grupo de doentes em estudo a quem foi diagnosticada uma *hipernatrémia* durante o seu internamento no SCI-1 se este teve uma duração inferior a 9 dias ou durante os primeiros 9 dias de internamento neste serviço.

A *Diabetes insipida* é definida com a passagem de grandes volumes ($> 3\text{L}/24\text{h}$) de urina diluída ($<300\text{mOsm/kg}$) e pode ser central (ou também chamada de neurogénica) caracterizada pela diminuição de secreção da hormona antidiurética (ADH) ou nefrogénica quando há resistência à ação da ADH no rim (25).

A *poliúria* foi definida como a excreção de mais de 3,5L de urina por dia.

2.5 Análise

Os dados obtidos foram descritos estatisticamente em termos de intervalo, média \pm desvio padrão (\pm DP), frequência (número de casos) e frequências relativas (percentagem, %) quando apropriado. Usou-se o teste-T de amostras em pares de forma a comparar variáveis contínuas que apresentaram uma distribuição normal. As correlações segundo variáveis foram realizadas usando o coeficiente de relação de postos de Spearman para variáveis não nominais. Valores probabilísticos (valores de p) menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todos os cálculos foram realizados no programa do Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, NY, EUA) e na versão 24 para o Microsoft Windows do programa SPSS (Statistical Package for the Social Science; SPSS inc, Chicago, IL, EUA).

3. Resultados

3.1 Características clínicas da população em estudo, follow-up e mortalidade

Quarenta e cinco (45) pacientes foram admitidos no SCI-1 com diagnóstico de TCE moderado ou grave, durante os 36 meses de estudo, preenchendo os critérios para o estudo em vigor. As características populacionais dos doentes estudados encontra-se sumariada no quadro II. Nenhum doente em estudo apresentava história prévia de hiperaldosteronismo primário ou Síndrome de Cushing.

A idade dos doentes variou entre os 37 e os 93 anos (média $63,2 \pm 14,5$ anos; moda 62 anos) e 31 (68,8%) destes eram homens. As classificações anatómicas dos TCEs mais comuns foram o hematoma subdural (80%), a contusão (42,2%) e a hemorragia subaracnoidea (20%), ver quadro I. Dos doentes estudados, 33,3% (n=15) foram admitidos com diagnóstico de politrauma e 66,7% (n=30) com um diagnóstico de TCE isoladamente. O valor médio da Escala de Coma de Glasgow (ECG) à entrada no hospital foi de 8,7 (intervalo: [3-15]) e à admissão no SCI-1 foi de 6,5 (intervalo: [3-12]). O valor médio da probabilidade de morte segundo SAPS II foi de $45,8 \pm 12,6$. Dos 45 doentes, 44 (97,8%) receberam ventilação mecânica durante, uma média de $9,4 \pm 4,9$ dias. A taxa de mortalidade global neste estudo foi de 24,4% (quadro II).

Quadro I: Classificação imagiológica e anatómica dos traumatismos cranioncefálicos

	Normonatremia (n=30)	Hipernatremia (n=15)			Total (n=45)
		Ligeira (n=7)	Moderada (n=2)	Grave (n=6)	
Classificação imagiológica de Marshall (n[%])					
I	1 (2,2%)	1 (2,2%)	0 (0)	0 (0)	2 (4,4%)
II	16 (35,6%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)	4 (8,9%)	25 (55,6%)
III	2 (4,4%)	1 (2,2%)	0 (0)	0 (0)	3 (6,7%)
IV	6 (13,3%)	2 (4,4%)	0 (0)	1 (2,2%)	9 (20%)
V	5 (11,1%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (11,1%)
VI	0 (0)	0(0)	0 (0)	1 (2,2%)	1 (2,2%)
Lesões anatómicas (n[%])					
Contusão	12 (26,7%)	5 (11,1%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	19 (42,2%)
HtED	0	0	0	3 (6,7%)	3 (6,7%)
HtSD	23 (51,1%)	6 (13,3%)	1 (2,2%)	6 (13,3%)	36 (80%)
HtIP	0	0	0	0	1 (2,2%)
LAD	1 (2,2%)	0	0	1 (2,2%)	2 (4,4%)
HSA	3 (6,7%)	4 (8,9%)	0	2 (4,4%)	9 (20%)
HIV	3 (6,7%)	2 (4,4%)	0	0	5 (11,1%)

HIV: hemorragia intraventricular; HSA: hemorragia subaracnoidea; HtED: hematoma epidural; HtSD: hematoma subdural; HtIP: hematoma intraparenquimatoso; LAD: lesão axonal difusa.

Quadro II: Características clínicas e demográficas da população em estudo por grupos segundo a $[Na^+]_s$

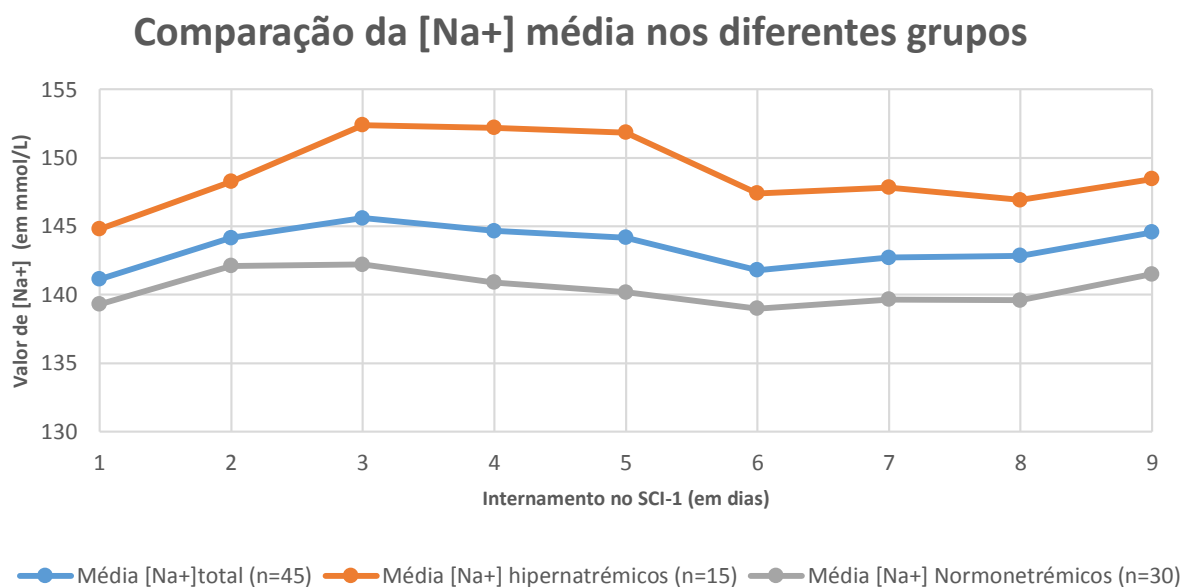
	Normonatremia (n=30)	Hipernatremia (n=15)			ρ^*	Total (n=45)
		Ligeira (n=7)	Moderada (n=2)	Grave (n=6)		
Idade (anos) (média \pm DP) [intervalo]	63,5 \pm 14,8 [38-93]	64,0 \pm 12,4 [37-78]	75,5 \pm 14,5 [61-90]	57 \pm 12,4 [40-73]	0,632	63,2 \pm 14,5 [37-93]
Género						
Masculino (n[%])	21 (46,7)	4 (8,9)	2 (4,4)	4 (8,8)	0,541	31 (68,8%)
Feminino (n[%])	9 (20)	3 (6,7)	0 (0)	2 (4,4)		14 (31,1%)
ECG à entrada do hospital						
Média \pm DP	8,8 \pm 3,8	8,6 \pm 4,6			0,352	8,7 \pm 4,1
		9,9 \pm 3,8	9,0 \pm 6,0	7 \pm 4,5		
ECG (mediana [intervalo])	8,5 [3-15]	8 [3-15]				8 [3-15]
		9,9 [3-14]	9 [3-15]	5 [3-14]		
ECG 3-5 (n [%])	7 (15,6%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	3 (6,6%)		12 (26,7%)
ECG 6-8 (n [%])	8 (17,7%)	2 (4,4%)	0	1 (2,2%)		11 (24,4%)
ECG 9-15 (n [%])	15 (33,3%)	4 (8,8%)	1 (2,2%)	2 (4,4%)		22 (48,9%)
ECG à entrada do SCI						
Média \pm DP	6,9 \pm 3,2	5,9 \pm 3,2			0,214	6,5 \pm 3,3
		6,1 \pm 3,3	5 \pm 2	5,8 \pm 3,4		
ECG (mediana [intervalo])	7 [3-12]	5 [3-12]	5 [3-7]	4 [3-11]		7 [3-12]
ECG 3-5 (n [%])	11 (24,4)	4 (8,9)	1 (2,2)	4 (8,9)		20 (44,4%)
ECG 6-8 (n [%])	9 (20,0)	1 (2,2)	1 (2,2)	0 (0)		11 (24,4%)
ECG 9-15 (n [%])	10 (22,2)	2 (4,4)	0 (0)	2 (4,4)		14 (31,1%)
SAPS II score (média \pm DP)	43,9 \pm 11,6	49,4 \pm 11,0	49 \pm 7	58,7 \pm 11,7		0,055
Internamento (dias) (média \pm DP) [intervalo]						
No hospital	28,2 \pm 21.9 [5-95]	63,4 \pm 55 [17-186]	71,5 \pm 40,5 [31-112]	18,5 \pm 11,4 [4-38]	0,045 0,002 0,467 0,084	34,3 \pm 33,7 [4-186]
No SCI	10,8 \pm 7,09 [4-35]	13,6 \pm 6,5 [5-23]	15 \pm 5 [10-20]	10,5 \pm 5,7 [4-19]	0,630	11,4 \pm 6,9 [4-35]
Mortalidade						
Global n(%)	6 (13,3%)	5 (11,1%)			0,176 0,356 0,203 0,08	11 (24,4%)
		1 (2,2%)	1 (2,2%)	3 (6,7%)		
Taxa de mortalidade ajustada a n [intervalo de confiança]	0,2 [0,02;0,38]	0,33 [0,09-0,57]				
		0,14 [-0.12;0,40]	0,5 [-0,19;1,19]	0,5 [0,10;0,9]		

DP: desvio padrão; ECG: Escala de Coma de Glasgow; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; SCI-1: Serviço de Cuidados Intensivos-1.

*Valor de ρ referente à relação entre o grupo de doentes normonatremicos e o grupo de doentes hipernatremico. Se mais de um valor considerar as comparações com a seguinte ordem: grupo de doentes normonatremicos vs grupo de doentes com hipernatremia ligeira; grupo de doentes normonatremicos vs grupo de doentes com hipernatremia moderada; grupo de doentes normonatremicos vs grupo de doentes com hipernatremia grave.

3.2 Hipernatrémia durante internamento no SCI-1

O valor médio de sódio sérico à admissão foi de $141,1 \pm 5,4$ mmol/L e nessa altura apenas 3 doentes (6,7%) demonstraram valores de sódio sérico superiores a 150 mmol/L. Há uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo dos doentes com hipernatrémia e o grupo de doentes com valores de sódio sérico inferiores ou iguais a 150 mmol/L em todos os dias representados neste estudo (9 dias) (figura 1).



Dia	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
ρ^*	0,005	0,023	0,002	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,008	0,028
*teste t de student para amostras independentes									

Figura 1 Comparação da variação da $[Na^+]_s$ média entre os doentes com hipernatrémia os doentes com normonatrémia em relação à variação global do estudo.

O desenvolvimento de uma hipernatrémia subsequente à admissão desenvolveu-se em 12 dos casos (26,7%). Assim, um total de 15 pacientes (33,3%) demonstrou hipernatrémia durante o seu internamento no SCI-1, sendo ligeira em 7 casos (15,5%), moderada em 2 doentes (4,4%) e grave em 6 (13,3%). Na realidade, o valor médio dos valores de $[Na^+]_s$ mais elevados registados durante o internamento dos doentes com hipernatrémia é de $158,3 \pm 6,0$ mmol/L (intervalo: 151-174). O valor absoluto mais baixo da $[Na^+]_s$ registado entre estes doentes foi de 134 mmol/L. O

estudo dos valores séricos de sódio no espaço temporal correspondente ao internamento no SCI-1 é apresentado na figura 2.

[Na]_s médio durante o internamento no SCI-1

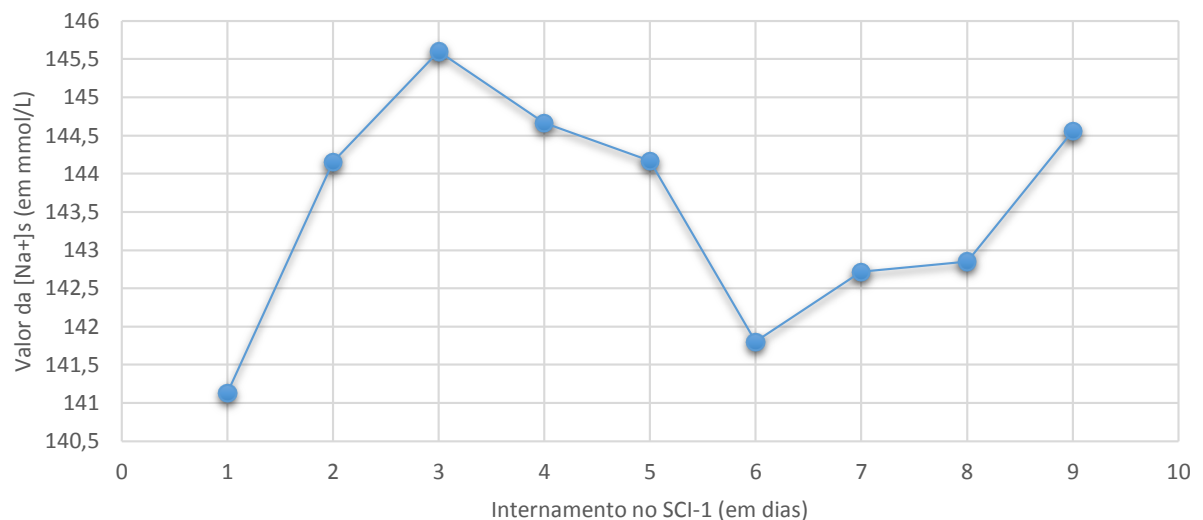


Figura 2 No gráfico são apresentados os valores médios de sódio sérico da população em estudo durante os primeiros dias 9 dias de internamento no SCI. Ao terceiro dia foi atingida a [Na⁺]_s média mais elevada do estudo.

Variação da [Na]_s nos doentes com hipernatrémia (n=15)

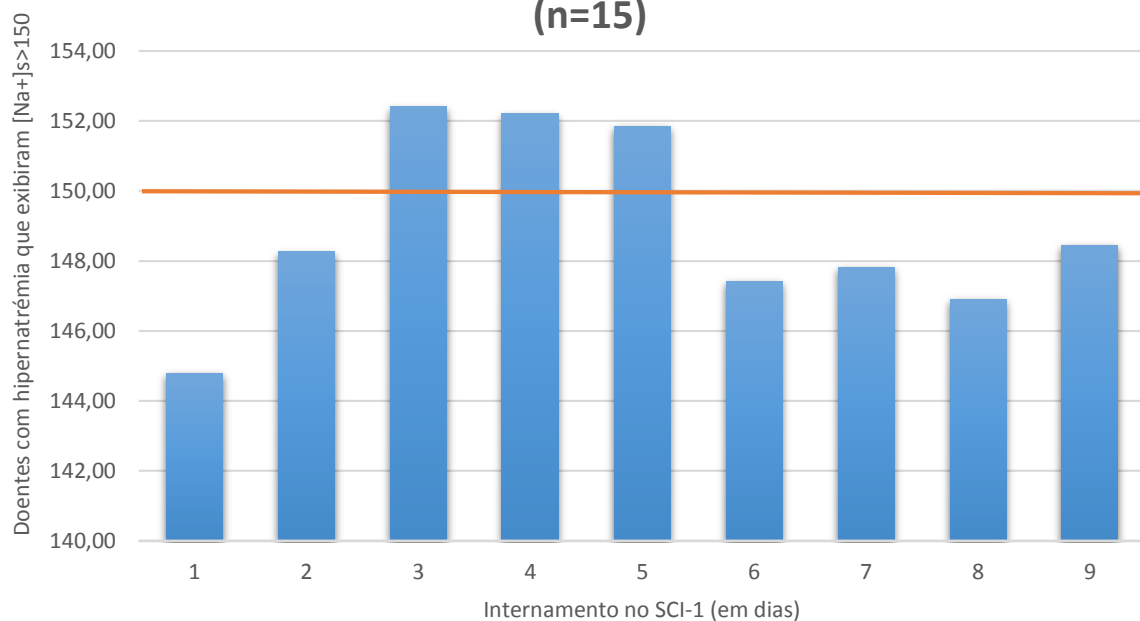


Figura 3 Variação da [Na⁺]_s média nos doentes que apresentaram hipernatrémia em pelo menos um dos dias de internamento no SCI-1. Verifica-se que a média do [Na⁺]_s é superior a 150 mmol/L no 3º, 4º e 5º dias.

O desenvolvimento hipernatrémia foi observado mais vezes ao 2º dia (média: $4 \pm 2,6$; intervalo [1-9]) e durante uma mediana de 3 dias (intervalo [1-6]) nos doentes com hipernatrémia. Nos doentes com hipernatrémia à admissão a duração média da hipernatrémia foi superior à duração da hipernatrémia no grupo de doentes que desenvolveu este desequilíbrio hidroelectrolítico após a admissão no SCI-1 ($5,3 \pm 0,5$ dias versus $3,1 \pm 1,3$ dias, $p=0,041$, excluindo os doentes que faleceram durante o internamento ainda com valores séricos de sódio superiores a 150 mmol/L), apresentando o primeiro grupo uma mediana de 5 dias e o segundo de 3 dias. 13,3% (n=2) dos casos que revelaram hipernatrémia possuíam um valor da $[Na^+]_s > 150$ mmol/L quando faleceram. Comparando com os restantes doentes com hipernatrémia estes tiveram um aumento mais agudo da $[Na^+]_s$ (mediana 15,5 vs 4 mmol/L, $p<0,001$) e alcançaram picos de sódio sérico mais elevados (174 vs 165 mmol/L, $p<0,001$).

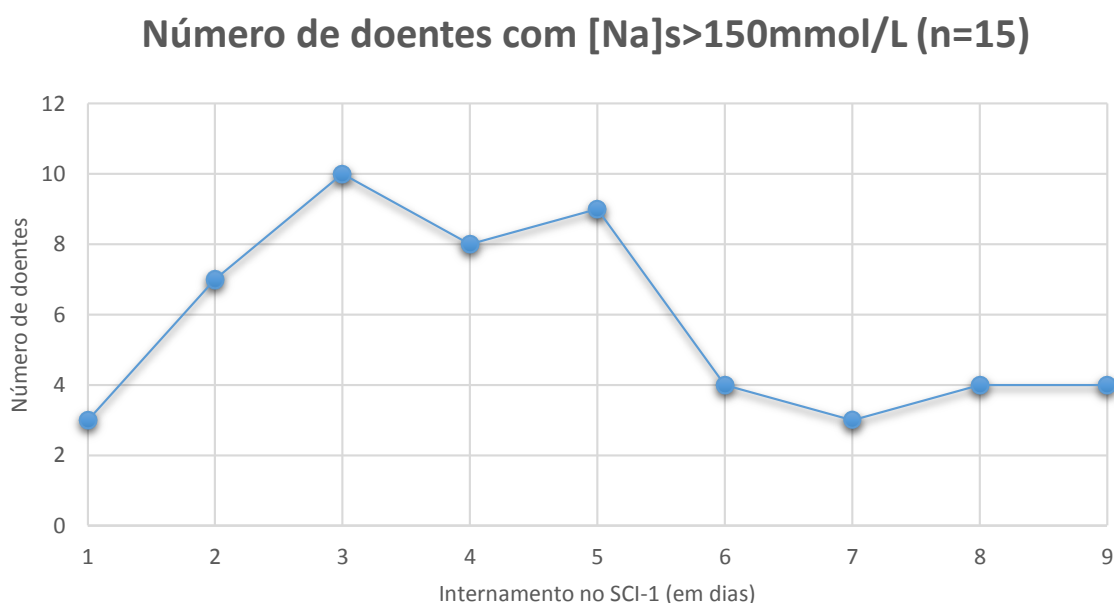


Figura 4 No total, foram observados um maior número de doentes com hipernatrémia ao 3º e 5º dias. Assim nem todos os doentes desenvolveram hipernatrémia ao 3º dia.

O número médio de dias de internamento hospitalar no grupo dos doentes com hipernatrémia é quase o dobro dos dias de internamento do grupo de doentes não hipernatrémico (média, $46,5 \pm 47$ versus $28,2 \pm 21,9$; $p=0,045$), diferença ilustrada pela figura 5. No entanto, verifica-se que a duração do internamento hospitalar no subgrupo de doentes com hipernatrémia grave é inferior relativamente à duração do internamento hospitalar do grupo de doentes

normonatrélicos, mas esta diferença não é estatisticamente significativa para o número de doentes estudados ($18,5 \pm 11,4$ dias vs $28,2 \pm 21,9$ dias, $p=0,084$).

Duração do internamento hospitalar

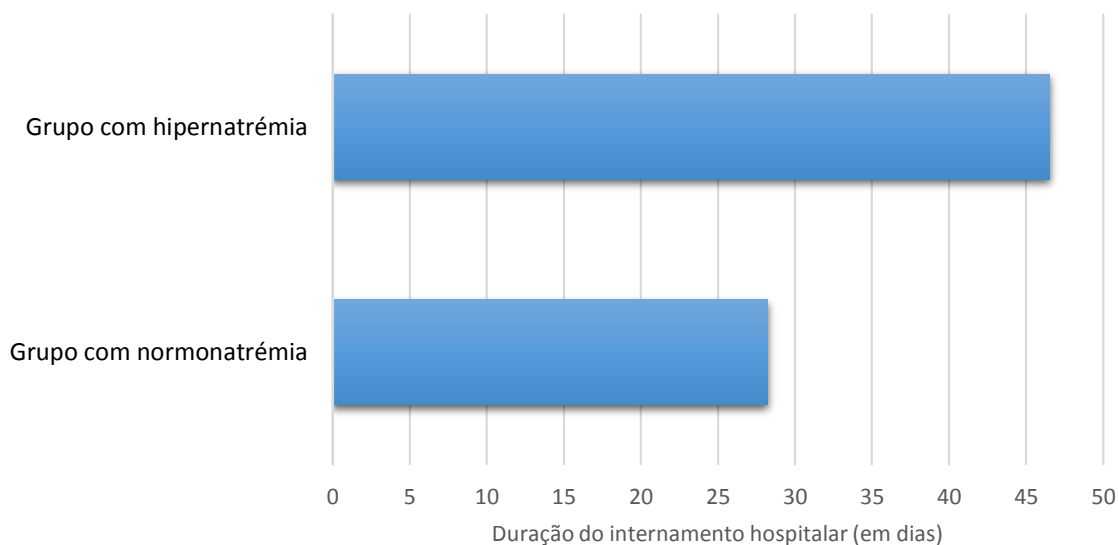


Figura 5 Duração do internamento hospitalar (no Hospital de Santo António) entre os doentes que apresentaram valores séricos de sódio superiores a 150 mmol/L (“hipernatrémia”) e o grupo de doentes que manteve valores de sódio iguais ou inferiores a 150 mmol/L (“normonatrémia”).

Acrescenta-se ainda que os doentes que detinham hipernatrémia grave apresentavam um valor médio do ECG e uma probabilidade de morte segundo SAPS II à admissão inferior aos restantes doentes, contudo os valores médios destas escalas eram estatisticamente semelhantes em todos os grupos em estudo (tabela II). Existe uma semelhança estatisticamente significativa entre o número de dias de ventilação e de sedação na amostra de doentes estudada verificando-se no entanto, uma média de dias de ventilação e sedação superior nos grupos de doentes que apresentaram hipernatrémia ligeira e moderada, em relação aos restantes doentes (tabela III).

A pressão intracraniana foi monitorizada em 46,7% dos doentes com hipernatrémia ($n=15$) e apenas 2 destes (13,3%) realizaram drenagem ventricular externa. Relativamente à monitorização da PIC verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os doentes com hipernatrémia relativamente ao grupo de doentes com normonatremia ($73,3\% \pm 22,4$ vs $26,7\% \pm 25$, $p=0,01$). Esta significância estatística relativa ao grupo de doentes normonatrélicos volta-se a constatar no subgrupo de doentes com hipernatrémia grave ($p<0,02$). Apesar disso, a duração da monitorização da PIC foi estatisticamente semelhante ($p=0,503$). A duração da

drenagem ventricular externa foi estatisticamente superior no grupo de doentes que apresentaram uma $[Na^+]_s > 150 \text{ mmol/L}$ ($5,5 \pm 1,5$ dias vs $4 \pm 1,3$, $p < 0,01$).

Os doentes que realizaram monitorização da PIC comparativamente com os doentes que não realizaram essa monitorização exibiram um valor médio da ECG à admissão hospitalar de $7,7 \pm 3,7$ (versus $9,8 \pm 4,2$, $p = 0,036$), à admissão no SCI-1 de $5,9 \pm 3,7$ (versus $7,2 \pm 3,5$, $p = 0,122$) e uma probabilidade de morte segundo SAPS II de $46,9 \pm 14,5$ (versus $45,2 \pm 10,2$, $p = 0,797$). Dois pacientes (4,4%) realizaram também drenagem ventricular externa e 4 (8,9%) faleceram (versus 7, 15,6% pacientes que não realizaram controlo da PIC, $p = 0,13$).

O grupo de doentes que realizou DVE exibiu um valor médio da ECG à admissão hospitalar de $8,1 \pm 3,4$ (versus $8,8 \pm 4,2$, $p = 0,522$), à admissão no SCI-1 de $6,4 \pm 2,7$ (versus $6,6 \pm 3,3$, $p = 0,761$), uma probabilidade de morte segundo SAPS II de $42,4 \pm 6,9$ (versus $46,7 \pm 13,3$, $p = 0,066$). No entanto, nenhum doente faleceu.

Ao longo dos nove dias de internamento no SCI-1 todos os doentes (100%) tiveram um balanço hídrico negativo em pelo menos um dia ($-874,9 \pm 695,6$ ml, peso médio $66,2 \pm 8,3 \text{ Kg}$) e dos doentes com hipernatrémia 7 (T 15,5%) destes (46,7%) revelaram um balanço negativo no dia em que desenvolveram o distúrbio. Apenas um (2,2%) dos doentes desenvolveu diabetes *insípida*, recebendo terapêutica com desmopressina.

Foi detetada poliúria em 69 dias dos 340 dias de estudo contabilizados para este trabalho. Ocorreu em 28 (62,2%) dos pacientes, pelo menos uma vez durante os dias de internamento contabilizados. Dos doentes que apresentaram poliúria a média do débito urinário nos dias em que apresentaram um débito urinário superior a $3,5 \text{ L/dia}$ foi de $4269,8 \text{ mL/dia}$ (máximo 6490 mL/dia). Todos os doentes com hipernatrémia de grau moderado e grave apresentaram poliúria em, pelo menos, um dos dias.

Dezoito doentes (40%) receberam terapêutica osmótica pelo menos uma vez durante o período de colheita de dados sendo o seu uso significativo entre os doentes com hipernatrémia ($n=9$), comparativamente aos doentes que mantiveram a normonatremia. Os doentes hipernatrémicos que receberam esta terapêutica ($n=9$) exibiam um valor médio da ECG à admissão hospitalar de $7,2 \pm 3,7$ (versus $9,1 \pm 4,5$, $p = 0,015$), à admissão no SCI-1 de $5,8 \pm 3,0$ (versus $6,9 \pm 3,9$, $p = 0,405$), uma probabilidade de morte segundo SAPS II de $48,7 \pm 11,4$ (versus $44,2 \pm 13,2$, $p = 0,257$). Dos 18 doentes que receberam terapêutica hiperosmolar 14 (31,1%) apresentaram poliúria e 9 (20%) hipernatrémia. Os doentes que receberam manitol e/ou cloreto de sódio a 20% demonstraram um débito urinário e uma $[Na^+]_s$ maior do que aqueles doentes sem esta terapêutica em todos os dias excetuando ao 3º dia (débito urinário médio global: $2824,7 \pm 369,1$ vs. $2600,7 \pm 485,3 \text{ mL/dia}$, valor de p ao 1º dia $< 0,001$; média da $[Na^+]_s$ $145,0 \pm 7,5$ vs. $142,7$

$\pm 5,6$ mmol/L, $p=0,079$). Em termos absolutos 12 doentes receberam terapêutica hiperosmolar ao 1º dia. O número de doentes a receber terapêutica variou entre os 2 e os 11, nos restantes dias. Assim, no primeiro dia foi administrada terapêutica com manitol e/ou cloreto de sódio a 20% a um maior número de doentes. É claramente necessária uma maior amostra para se verificar a mesma diferença estatística demonstrada no 1º dia.

Apenas um doente (2,2%) apresentou um valor de creatinina superior a 2 mg/dL. O valor médio da taxa de filtração glomerular calculada à admissão foi de $104,6 \pm 50,0$ mL/min.

Quadro III – Características particulares da população em estudo por grupos segundo a natrémia

	Normonatrémia (n=30)	Hipernatrémia (n=15)			ρ *	Total (n=45)
		Ligeira (n=7)	Moderada (n=2)	Grave (n=6)		
Ventilação						
n (% de doentes)	30 (66,7%)	7 (15,6%)	2 (4,4%)	5 (11,1%)	x	44 (97,8%)
dias (média [DP]) (intervalo)	9,1 \pm 5,1 [3-21]	10,9 \pm 4,1 [2-17]	14,5 \pm 4,5 [10-19]	7,2 \pm 2,8 [4-12]	0,796	9,4 \pm 4,9 [2-21]
Sedação						
n (% de doentes)	28 (62,2%)	7 (15,6%)	2 (4,4%)	6 (13,3%)	x	43 (95,6%)
dias (média [DP]) (intervalo)	5,7 \pm 4,3 [1-16]	8,4 \pm 4,7 [1-17]	8,5 \pm 1,5 [7-10]	4,8 \pm 1,9 [2-7]	0,904	6,1 \pm 4,2 [1-17]
DVE						
n (% de doentes)	5 (11,1%)	1 (2,2%)	0	1 (2,2%)	0,409	7 (15,6 %)
dias (média [DP]) (intervalo)	4 \pm 1,3 [2-5]	7 (0)	0	4 (0)	<0,01	4,4 \pm 1,5 [2-7]
PIC						
n (% de doentes)	12 (26,7%)	5 (11,1%)	1 (2,2%)	5 (11,1%)	0,01	23 (51,1%)
dias (média [DP]) (intervalo)	10 \pm 5,4 [3-20]	11,8 \pm 2,0 [8-14]	15 (0)	8,8 \pm 5,8 [4-20]	0,503	10,3 \pm 5,1 [3-20]
TCE isolado (n [%])	23 (51,1%)	4 (8,9%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)	0,755	30 (66,7%)
Politrauma (n [%])	7 (15,6%)	3 (6,7%)	0	5 (11,1%)	0,008	15 (33,3%)
Tratamento com terapêutica hiperosmolar (n [%])	9 (20%)	4 (8,9%)	1 (2,2%)	4 (8,9%)	0,01	18 (40%)
Tratamento com desmopressina (n [%])	2 (4,4%)	0	0	1 (2,2%)	x	3 (6,7%)

DP: desvio padrão; ECG: Escala de Coma de Glasgow; DVE: drenagem ventricular externa; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; SCI-1: Serviço de Cuidados Intensivos-1.

*Valor de ρ em relção ao grupo de doentes normonatréimicos e o grupo de doentes hipernatréimico. Se mais de um valor considerar as comparações com a seguinte ordem: grupo de doentes normonatréimicos vs grupo de doentes com hipernatrémia ligeira; grupo de doentes normonatréimicos vs grupo de doentes com hipernatrémia moderada; grupo de doentes normonatréimicos vs grupo de doentes com hipernatrémia grave.

3.3 Relação da hipernatrémia com o prognóstico

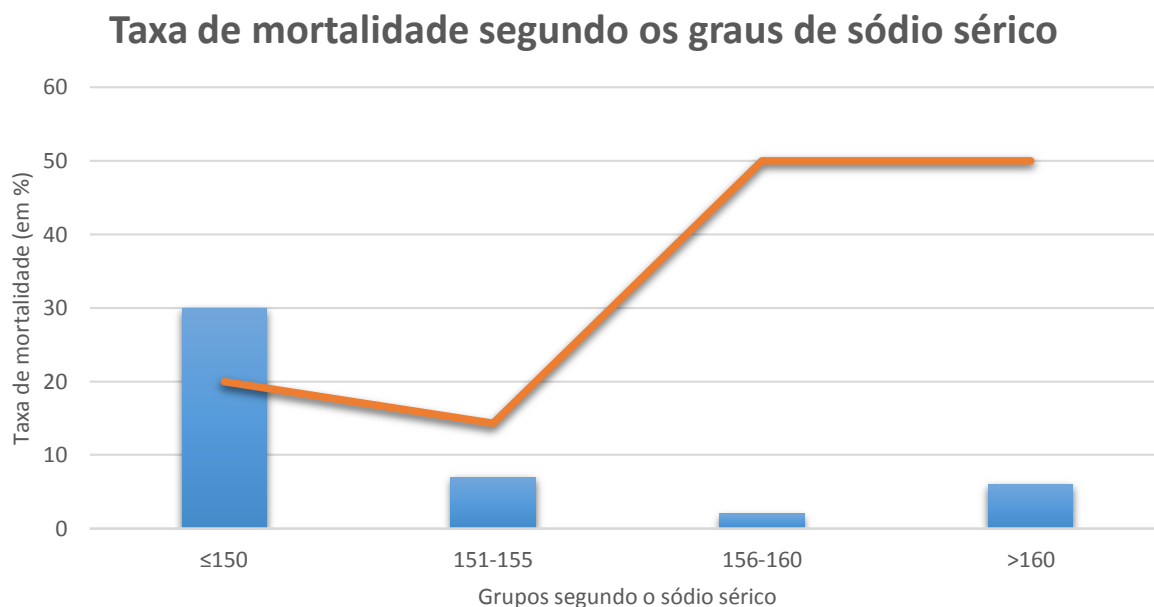
A taxa de mortalidade foi maior nos doentes com politraumatismo (n=5, 11,1%) do que nos doentes que sofreram um TCE isoladamente (n=6, 13,3%) (33,3% vs 20%, $p=0,17$). Uma maior percentagem de doentes admitidos com diagnóstico de politrauma possuíam hipernatrémia (53,3% vs 46,7%, n=8 vs n=7) e dos doentes com este desequilíbrio 3 faleceram (37,5% vs 28,5% [doentes com normonatremia que faleceram]).

A taxa de sobrevivência ao 5º dia foi de 93,3% (n=42). A taxa de mortalidade intra-hospitalar global foi de 24,4% (n=11) e destes 6 (13,3%) doentes mantiveram um valor normal de sódio durante os 9 primeiros dias de internamento no SCI-1 e 5 (11,1%) doentes revelaram-se hipernatrémicos.

O grupo de doentes que mantiveram níveis de sódio sérico nos parâmetros da normalidade é semelhante ao grupo de doentes hipernatrémicos relativamente à idade, género, escalas de gravidade ECG e SAPSII (ver tabela IV) Esta semelhança é mantida entre o grupo de doentes normonatremicos e os subgrupos de doentes diagnosticados com hipernatrémia ligeira e hipernatrémia grave. A taxa de mortalidade dos doentes que desenvolveram hipernatrémia foi superior àquela demonstrada pelos doentes aos quais não foi diagnosticada hipernatrémia no SCI-1 durante os 9 dias de registos (33,3% vs 20%), no entanto sem significância estatística (valor de $p=0,176$). Apenas a taxa de mortalidade entre o grupo de doentes normonatremicos e o grupo de doentes com hipernatrémia grave se aproxima de um grau de significância estatística sem, no entanto, o atingir (valor de $p=0,08$). O que se verifica, no entanto, é uma diferença estatisticamente significativa entre o valor médio da $[Na^+]_s$ entre os estes dois grupos (observar tabela IV). Uma vez que estes dois grupos são estatisticamente semelhantes o valor de sódio sérico parece ter uma relação independente no que diz respeito à mortalidade. Apesar da taxa de mortalidade ser também superior no grupo dos doentes com hipernatrémia moderada não é possível extrair conclusões semelhantes uma vez que a população não é estatisticamente semelhante.

Quadro IV Características clínicas e demográficas da população em estudo por grupos segundo a mortalidade

	Não falecidos (n=34)	Falecidos (n= 11)
Idade (anos) (média±DP)*	60,2 ± 13,8	72,6 ± 12,5
Gênero (n [%])**		
Feminino	9 (20%)	5 (11,1%)
Masculino	25 (55,6%)	6 (13,3%)
Nº de doentes (n [%])		
Normonatremia**	24 (53,3%)	6 (13,3%)
Hipernatremia**	10 (22,2%)	5 (11,1%)
Ligeira**	6 (13,3%)	1 (2,2%)
Moderada**	1 (2,2%)	1 (2,2%)
Grave #	3 (6,7%)	3 (6,7%)
ECG à admissão no SCI		
ECG (mediana [intervalo])	8 (3-15)	11 (3-15)
ECG 3-5 (n[%])**	8 (17,8%)	4 (8,9%)
ECG 6-8 (n[%])*	10 (22,2%)	1 (2,2%)
ECG 9-15 (n[%])**	16 (35,5)	6 (13,3%)
SAPS II (média ± DP)*	44 ± 12,6	52,5 ± 10,0
Terapêutica hiperosmolar		
Com terapêutica (n[%]) **	14 (31,1%)	4 (8,9%)
Internamento (dias) (média ± DP)		
Hospital*	38,9 ± 36,1	21,1 ± 18,2
SCI**	11,7 ± 6,3	9,6 ± 8,4
Ventilação		
n (% de doentes)*	34 (75,6%)	10 (22,2%)
dias (média ± DP) [intervalo]*	10 ± 5,2	7,3 ± 3,1
Sedação		
n (% de doentes)**	33 (73,3%)	10 (22,2%)
dias (média ± DP) [intervalo]*	6,8 ± 4,5	4,1 ± 2,3
PIC		
n (% de doentes)**	19 (42,2%)	4 (8,9%)
dias (média ± DP) [intervalo]**	11±5,1	7,3 ± 3,5
DVE		
n (% de doentes)	6 (13,3%)	1 (2,2%)
dias (média ± DP) [intervalo]	4,5±1,6	4 (0)
*Valor de p com significância estatística (<0,05)		
** Valor de p sem significância estatística (>0,05)		
#Valor de p = 0,058		



Grupo [Na ⁺]s	≤150	151-155	156-160	>160
Valor de <i>p</i>	1	0,36	0,20	0,08

Figura 6 Variação da taxa de mortalidade segundo os grupos de doentes apresentados no estudo e a relação entre cada um dos grupos e o grupo de doentes normonatremicos, ilustrado pelo valor de *p*. A taxa de mortalidade é superior no grupo de doentes com hipernatremia moderada e grave sem haver significância estatística.

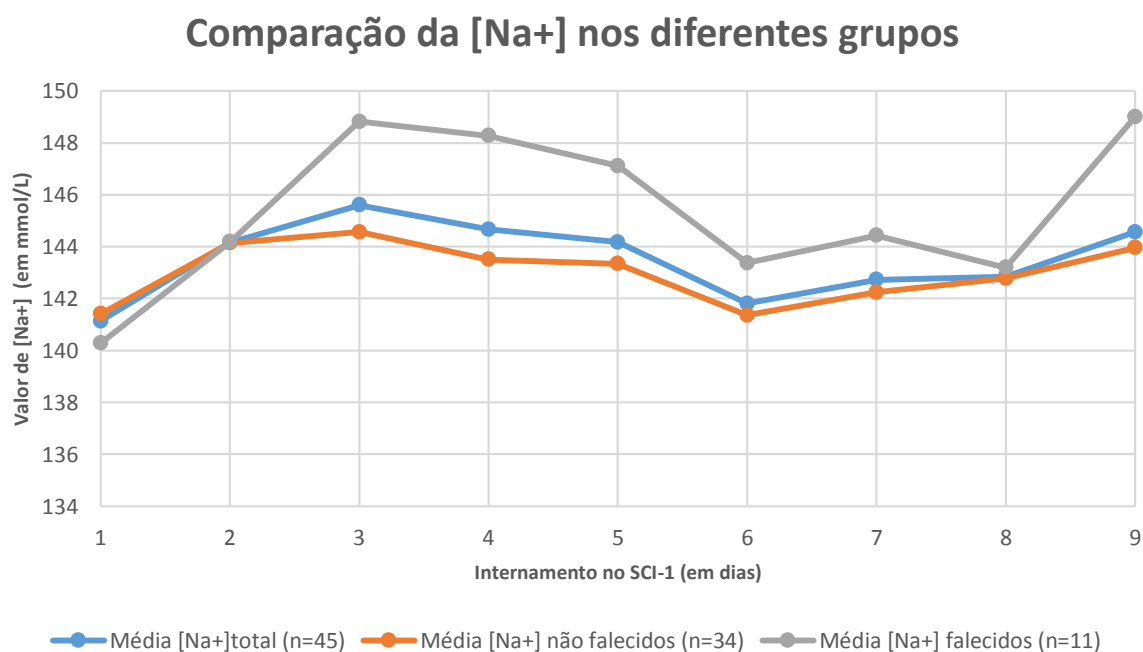


Figura 7 Variação do sódio sérico médio global e do grupo de doentes falecidos e sobreviventes.

Há uma relação negativa entre os valores de sódio sérico e os valores da TFG calculada, sendo o coeficiente de relação de Pearson de -0,14 e o valor de p de 0,009, e assim, quanto maior o valor de sódio menor a TFG.

Excluindo os doentes que faleceram durante o seu internamento hospitalar verifica-se também uma correlação positiva entre os níveis de sódio e a duração do internamento hospitalar verificando-se um coeficiente de correlação de Pearson de 0,34 e um valor de p de 0,02, quer isto dizer que quanto maior o nível de sódio sérico, maior é a duração do internamento hospitalar.

4. Discussão

Numa população de doentes hospitalares a frequência da hipernatrémia varia entre os 0,3% e os 3,5%^{(16),(26),(27),(28)}. Este distúrbio, apesar de menos comum que a hiponatremia, está associada a taxas de mortalidade mais elevadas que variam entre os 40% e os 60%^{(14),(17),(29)}. Vários estudos demonstram que os doentes admitidos no SCI apresentam uma incidência de hipernatrémia maior comparativamente à restante população hospitalar. Em acréscimo, o estudo de Polderman et al (1999)⁽²⁹⁾ e mais recentemente o estudo de Lindner et al (2007)⁽¹⁴⁾ concluem que a maioria dos casos de hipernatrémia nos doentes internados no SCI se desenvolvem após a admissão e que este desequilíbrio se associa a uma mortalidade mais elevada. Este último estudo sugere ainda a existência de uma componente iatrogénica no desenvolvimento deste desequilíbrio iónico.

Vários estudos sugerem que a hipernatrémia ($[Na^+]_s > 150$ mmol/L) é sobretudo adquirida no serviço de cuidados intensivos e que se desenvolve nos primeiros dias. O estudo de Hoorn et al observou um aumento do nível sérico de sódio de 141 ± 3 to 156 ± 6 mmol/l nas primeiras 48 horas (DP ± 4 horas) e a duração da hipernatrémia numa mediana de 45 h (intervalo 0,25-603 horas)⁽³⁰⁾. O estudo de Palevsky et al por sua vez identifica que a duração da hipernatrémia é mais curta em pacientes hipernatremicos à admissão hospitalar (duração mediana de 3 dias) do que os pacientes com hipernatrémia adquirida no hospital (duração mediana de 5 dias, valor de $p < 0,05$)⁽⁹⁾. Nesse estudo é referido também que os valores de hipernatrémia persistiam por uma mediana de 4 dias (10º ao 90º percentil: 1 a 10 dias)⁽⁹⁾. Assim, a presente investigação torna-se robusta no estudo do desenvolvimento e duração da hipernatrémia uma vez que foram documentados dados até aos nove primeiros dias de internamento dos pacientes no SCI. Verifica-se também que a duração mediana da hipernatrémia nos doentes com esse desequilíbrio à admissão (n=3) foi superior à duração mediana dos doentes que acabaram por desenvolver esse distúrbio (5 dias versus 3 dias), resultado semelhante a estudos anteriores.

Devido ao reduzido número de doentes com hipernatrémia moderada neste estudo não foi possível tirar conclusões relevantes relativas a este grupo de doentes.

A osmolalidade do organismo humano, caracterizada pelo conjunto dos componentes osmolares ativos (como o sódio e glicose) e não ativos (como a ureia e o álcool) é mantida entre os valores de 280 e os 295 mOsm/Kg consequência da intervenção da via arginina-vasopressina (VAV), do mecanismo da sede e da resposta renal à VAV para esse equilíbrio⁽¹⁷⁾. Uma disfunção em apenas um destes três fatores pode originar uma hipernatrémia. Este aumento da concentração de sódio no espaço extra celular (EEC) gera um gradiente osmótico entre o EEC e o espaço intracelular (EIC), conduzindo a um efluxo da água intracelular e consequentemente a uma

retração celular. Inicialmente a hipernatrémia resulta numa redução do volume cerebral que é compensado pelo movimento do líquido cefalorraquidiano para a região craniana com um subsequente aumento do volume intersticial e pela entrada celular de solutos como resposta regulatória de aumento de volume⁽¹⁷⁾. Esta resposta celular leva à entrada de substâncias osmolares orgânicas que lesionam a célula cerebral⁽¹⁷⁾.

Frequentemente a hipernatrémia resulta de uma combinação de défice de electrólitos e de soluto, quando a perda de água é superior à perda de sódio⁽¹⁷⁾. Este desequilíbrio pode resultar de uma perda de água efetiva, a principal causa de hipernatrémia, que pode ser ter uma base renal (como a diabetes *insipidus* central ou neurogénica, diabetes *insipidus* nefrogénica ou o uso de diuréticos osmóticos ou de ansa) ou não renal (inclui hipodipsia, perdas insensíveis do sistema respiratório, da pele ou perdas gastrointestinais) ou de um aumento do sódio sérico (pela alimentação, pelo uso de soros hiperosmolares, enemas hipertónicos, diálise hipertónica, hiperaldestoronismo primário e síndrome de Cushing).

O traumatismo cranioencefalico dá origem a lesões categorizadas como lesões primárias e lesões secundária segundo os mecanismos fisiopatológicos envolvidos⁽¹⁾. A lesão primária é o resultado direto das forças mecânicas que atuam no momento do impacto inicial e que são transmitidas ao crânio e ao seu conteúdo^{(1),(31)}. Daqui podem resultar lesões difusas (decorrente de forças de desaceleração e rotação) e lesões focais (resultantes de forças de contacto direto)⁽¹⁾. A lesão secundária surge nas primeiras horas após o dano primário e caracteriza-se por alterações intra e extracelulares determinantes do edema cerebral pós-traumático e consequente aumento da pressão intracraniana (PIC)⁽¹⁷⁾. Os pacientes que apresentam edema cerebral são muitas vezes tratados com diuréticos osmóticos, como o manitol, que provocam uma diurese hiposmolar originando muitas vezes a hipernatrémia⁽¹⁷⁾. Esta alteração da concentração sérica do sódio pode auxiliar no tratamento do edema cerebral porque faz aumentar a osmolalidade sérica e por isso a sua normalização não é sempre benéfica^{(16), (17)}. Por outro lado, há evidência na literatura médica de que a hipernatrémia está associada a um aumento de mortalidade⁽¹³⁾. Torna-se assim útil e necessário estabelecer o grau de natremia limite que se possa atingir sem que haja prejuízo no prognóstico do doente em tratamento.

Este estudo com 45 pacientes internados no SCI-1 do Hospital de Santo António no Porto com diagnóstico de TCE é, até ao momento, um dos poucos estudos que analisa o impacto da hipernatrémia no prognóstico dos indivíduos desta população. Comparativamente à literatura analisada trata-se de uma amostra pequena (45 vs 937 de doentes com TCE no estudo de Aiyagari et al⁽¹⁶⁾ que se deveu, em parte pela critério de diagnóstico de traumatismo cranioencefálico como condicionante, entre os indivíduos admitidos no SCI-1 com outras patologias neurocríticas. Apesar

de trazer algumas condicionantes em termos de significado estatístico foi possível realizar uma análise descritiva da amostra em estudo bem como algumas relações estatisticamente significativas.

Foi demonstrado que a causa de hipernatrémia identificável mais comum nos doentes com diagnóstico de TCE admitidos no SCI-1 foi o uso de soros hiperosmolares ($p=0,01$). Verificou-se também que a mortalidade foi superior nos grupos de doentes com hipernatrémia moderada e severa no entanto, a taxa de mortalidade nestes grupos não demonstraram significância estatística relativamente ao grupo de doentes que manteve a normonatremia. Apesar disso, a diferença da taxa de mortalidade entre o grupo de doentes normonatremicos e do grupo de doentes com hipernatrémia grave aproxima-se de um grau de significância estatística (valor de $p=0,08$). Na realidade, foi verificada a existência de uma diferença estatisticamente significativa entre o valor médio da $[Na^+]_s$ entre os estes dois grupos, o que nos leva a pensar, que num estudo com uma amostra maior essa diferença estatística significativa seria provavelmente alcançada. Assim, e uma vez que os valores à admissão das escalas SAPS II e ECG, fatores de prognóstico já conhecidos, eram estatisticamente semelhantes nos dois grupos podemos inferir que a hipernatrémia parece-se relacionar com uma tendência para aumento da mortalidade quando os valores de $[Na^+]_s > 160$ mmol/L. Este resultado contrasta com alguns estudos como o de Snyder et al⁽¹⁹⁾ no entanto apresenta um resultado semelhante a um estudo mais recente de Aiyagari et al⁽¹⁶⁾. Por outro lado graus inferiores de severidade de hipernatrémia não se associavam a um aumento de mortalidade estatisticamente significativa, nem se aproximam de um valor significativamente estatístico (significância estatística entre a taxa de mortalidade do grupo de doentes com normonatremia e o grupo de doentes com hipernatrémia ligeira e moderada, respetivamente, $p=0,36$ e $p=0,20$).

Neste estudo verifica-se que existe uma associação entre um valor da ECG à entrada no SCI-1 mais baixo e um aumento da $[Na^+]_s$, apesar de não se apresentar como estatisticamente significativo. O grupo normonatremico apresenta uma mediana da ECG de 7, o grupo de doentes com hipernatrémia ligeira e moderada apresentam uma mediana da ECG de 5 e essa valor baixa para 4 no grupo de doentes hipernatremicos graves. Vários estudos demonstraram esta mesma relação entre a ECG e a hipernatrémia, mas de uma forma estatisticamente significativa^{(21), (16), (13)}.

Este estudo demonstra ainda que o grupo de doentes com hipernatrémia apresenta uma duração da drenagem ventricular externa, em dias, significativamente superior ($p<0,01$) bem como uma percentagem significativamente maior de doentes a realizar monitorização da pressão intracraniana relativamente ao grupo de doentes normonatremicos ($p=0,01$). Apesar de não se referir ao número de doentes hipernatremicos que realizaram monitorização da PIC o estudo de Wells et al demonstrou não existir relação entre o valor da pressão intracraniana e a concentração

sérica de sódio⁽⁶⁾. O estudo de Liu H. et al demonstrou poder haver uma maior vantagem em realizar uma drenagem ventricular externa de forma a garantir um melhor controlo de uma hipertensão intracraniana refratária⁽³²⁾.

Por outro lado foi demonstrada a existência de uma diminuição significativa da taxa de filtração glomerular com o aumento da concentração sérica de sódio. Não foi exequível analisar a relação da $[Na^+]_s$ com o aumento do valor sérico de creatinina (Cr) uma vez que só um doente demonstrou um nível de Cr superior a 2 mg/dL. A associação entre a natrémia e a função renal é bastante complexa uma vez que a hipernatrémia pode dar origem a uma lesão renal, mas também a própria lesão renal pode precipitar ou mesmo perpetuar uma situação de hipernatrémia. Além do mais, para além de poder contribuir para o aumento das concentrações séricas de sódio o uso de manitol pode originar uma lesão renal aguda^{(33), (34)}. O estudo de Venkatesh ADM et al (2006) demonstrou um aumento significativo na incidência de insuficiência renal com graus crescentes de hipernatremia⁽¹⁶⁾.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar no que diz respeito à ausência de dados relativos ao risco de probabilidade de morte segundo a escala SAPSII nos diários clínicos dos doentes em estudo. Isto levou a que a maioria tivesse de ser calculada posteriormente. Além disso, foram analisadas os maiores valores de sódio sérico em cada dia, e não a sua variação ao longo do mesmo dia, o que nos poderia trazer um maior rigor no estudo das variações da concentração de sódio sérico.

O estudo, sendo retrospectivo em natureza torna impossível a exploração de todas as consequências da hipernatrémia. Este estudo não responde à questão de grande importância clínica sobre se a diminuição do sódio sérico quando este chega a valores superiores a 160 mmol/L levará a uma diminuição da mortalidade e se esta diminuição, no caso de provocada num contexto de administração de soros hiperosmolares, é benéfica em relação ao risco potencial de edema cerebral posterior.

Uma das maiores limitações deste estudo é o número de doentes analisados. Verificou-se que o número de doentes admitidos no SCI-1 com diagnóstico de traumatismo cranioencefálico moderado ou grave, no período entre 2013 e 2015 é uma amostra relativamente pequena para que seja possível tirar mais conclusões e ainda mais quando nos referimos ao grupo de doentes com hipernatrémia moderada (n= 2). Torna-se assim importante o estudo de uma amostra maior.

Por último o estudo apresenta limitações relativas ao facto de estudar doentes admitidos apenas num serviço relativo a apenas um hospital. São necessários estudos multicêntricos para confirmar estes resultados aqui apresentados.

5. Conclusão

Na população em estudo a hipernatrémia é comum nos doentes que usaram soros hiperosmolares e a duração do internamento hospitalar é tanto maior quanto maior for o valor da natremia demonstrada pelo doente.

O tempo de drenagem ventricular externa é maior no grupo de doentes hipernatrémicos assim como é maior o número de doentes deste grupo a monitorizarem a pressão intracraniana.

O grupo de doentes com hipernatrémia severa ($[Na^+]_s > 160$ mmol/l) apresentou uma maior mortalidade, com um grau muito próximo de significância estatística. .

6. Bibliografia

1. Oliveira E, Lavrador JP, Santos MM, Lobo Antunes J (2012) Traumatic brain injury: integrated approach patent 0870-399x.
2. Ghajar J (2000) Traumatic brain injury. *Lancet* (London, England).;356(9233):923-9.
3. Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, Arabi YM, Davies AR, D'Urso P, et al (2011) Decompressive Craniectomy in Diffuse Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine* ;364(16):1493-502.
4. Haddad SH, Arabi YM (2012) Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*; 20:12.
5. Capatina C, Paluzzi A, Mitchell R, Karavitaki N (2015) Diabetes Insipidus after Traumatic Brain Injury. *Journal of clinical medicine*;4(7):1448-62.
6. Wells DL, Swanson JM, Wood GC, Magnotti LJ, Boucher BA, Croce MA, et al (2012) The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hyponatremia in patients with head trauma. *Critical care* (London, England). 16(5):R193.
7. Santos ME, de Carvalho e Sousa L, Castro Caldas A (2003) The epidemiology of traumatic brain injury in Portugal [Epidemiologia dos traumatismos crânio-encefálicos em Portugal]. *Acta medica portuguesa*. 16:71-6.
8. Cunha BRd, Costa D, Mota J (2012) Estudo Epidemiológico de Incidência e Mortalidade por Traumatismo CrânioEncefálico na População Portuguesa. 21.
9. Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A (1996) Hyponatremia in hospitalized patients. *Annals of internal medicine*. 124(2):197-203.
10. O'Donoghue SD, Dulhunty JM, Bandeshe HK, Senthuran S, Gowardman JR (2009) Acquired hyponatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Anaesthesia*. 64(5):514-20.
11. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M (2006) Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *Journal of neurosurgical anaesthesiology*. 18(1):57-63.
12. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K (2008) The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hyponatraemia in medical-surgical intensive care units. *Critical care* (London, England). 12(6):R162.

13. Maggiore U, Picetti E, Antonucci E, Parenti E, Regolisti G, Mergoni M, et al (2009) The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Critical care (London, England)*. 13(4):R110.
14. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss B, et al (2007) Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 50(6):952-7.
15. Ryu JH, Walcott BP, Kahle KT, Sheth SA, Peterson RT, Nahed BV, et al (2013) Induced and sustained hypernatremia for the prevention and treatment of cerebral edema following brain injury. *Neurocritical care*. 19(2):222-31.
16. Aiyagari V, Deibert E, Diringner MN (2006) Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *Journal of critical care*. 21(2):163-72.
17. Muhsin SA, Mount DB (2016) Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 30(2):189-203.
18. Kolmodin L, Sekhon MS, Henderson WR, Turgeon AF, Griesdale DE (2013) Hypernatremia in patients with severe traumatic brain injury: a systematic review. *Annals of intensive care*. 3(1):35.
19. Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI (1987) Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Annals of internal medicine*. 107(3):309-19.
20. Bhatnagar D, Weinkove C (1988) Serious hypernatraemia in a hospital population. *Postgraduate medical journal*. 64(752):441-3.
21. Li M, Hu YH, Chen G (2013) Hypernatremia severity and the risk of death after traumatic brain injury. *Injury*. 44(9):1213-8.
22. Shehata M, Ragab D, Khaled M, Hegazy M, Hussein A, Khaled H (2010) Impact of hypernatremia on patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care*. 14(1):1.
23. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, et al (2002) Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 50(4):749-55; discussion 55-6.
24. Sarahian S, Pouria MM, Ing TS, Sam R (2015) Hypervolemic hypernatremia is the most common type of hypernatremia in the intensive care unit. *International Urology and Nephrology*. 47(11):1817-21.
25. Khardori R (2014) Diabetes Insipidus. In: Cooperman M, editor. *Medscape*.

26. Adroque HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. The New England journal of medicine. 342(20):1493-9.
27. Fall PJ (2000) Hyponatremia and hypernatremia. A systematic approach to causes and their correction. Postgraduate medicine. 107(5):75-82; quiz 179.
28. Fried LF, Palevsky PM (1997) Hyponatremia and hypernatremia. The Medical clinics of North America. 81(3):585-609.
29. Polderman KH, Schreuder WO, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG (1999) Hypernatremia in the intensive care unit: an indicator of quality of care? Critical care medicine. 27(6):1105-8.
30. Hoorn EJ, Betjes MG, Weigel J, Zietse R (2008) Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 23(5):1562-8.
31. Grieve J (2006) Head injury, pathophysiology and management, second edition. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 77(5):710.
32. Liu H, Wang W, Cheng F, Yuan Q, Yang J, Hu J, et al (2015) External Ventricular Drains versus Intraparenchymal Intracranial Pressure Monitors in Traumatic Brain Injury: A Prospective Observational Study. World neurosurgery. 83(5):794-800.
33. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P (1990) Mannitol-induced acute renal failure. Medicine. 69(3):153-9.
34. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD, Jr (1997) Mannitol-induced acute renal failure. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 8(6):1028-33.

7. Agradecimentos

Aos meus pais.

Ao Dr. Aníbal Marinho e à Dr^a Sónia André.

8. Anexos

Escala de Marshall (Classificação é baseada na TC inicial)	
Categoria	Definição
Lesão difusa I	Sem patologia intracraniana visível
Lesão difusa II	Cisternas permeáveis com desvio da linha média entre 0-5mm e/ou: Lesões densas presentes Ausência de lesão hiperdensa ou mista > 25ml Podem existir fragmentos ósseos ou corpos estranhos
Lesão difusa III	Cisternas comprimidas ou ausentes com desvio da linha média entre 0-5mm; Ausência de lesão hiperdensa ou mista > 25ml
Lesão difusa IV	Desvio da linha média > 5mm; ausência de lesão hiperdensa ou mista > 25ml
Lesão ocupando espaço evacuada	Qualquer lesão evacuada cirurgicamente
Lesão ocupando espaço não evacuada	Lesão hiperdensa ou mista > 25ml, não evacuada cirurgicamente

Anexo 1 Escala de Marshall (Classificação baseada na TC inicial) (Fonte: Oliveira E, et al. Traumatismo crânio-encefálico: abordagem integrada(1))